VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

Alkaloide in Tabernaemontana-Arten, XI [1]
Untersuchung der Alkaloide von *Tabernaemontana quadrangularis* — (20R)-20-Hydroxyibogamin, ein neues Alkaloid aus *T. quadrangularis*

Alkaloids in *Tabernaemontana* Species, XI [1]
Investigation of the Alkaloids from *Tabernaemontana quadrangularis* — (20R)-20-Hydroxyibogamine, a New Alkaloid from *T. quadrangularis*

Hans Achenbach* und Bernd Raffelsberger
Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg, D-7800 Freiburg i. Br., Albertstraße 21

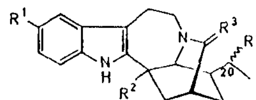
Z. Naturforsch. **35b**, 219–225 (1980); eingegangen am 12. September 1979

Alkaloids, *Tabernaemontana quadrangularis*

From the methanolic extract from the roots of *T. quadrangularis* we isolated 14 alkaloids (**1–14**) and deduced their structures. All the alkaloids are of the ibogamine-type or immediately related to it; (20R)-20-hydroxyibogamine (**5**) was found for the first time as a natural product.

Im Zuge unseres Alkaloid-Screenings an *Tabernaemontana*-Arten [1] haben wir die in Peru beheimatete *T. quadrangularis* untersucht. Bei der chromatographischen Trennung des Rohbasengemisches aus dem methanolischen Extrakt der Wurzeln fielen 14 verschiedene Basen an. Die Strukturaufklärung oder Identifizierung erfolgte vorwiegend mit spektroskopischen Methoden; die abgeleiteten Strukturen wurden außerdem – soweit erforderlich – durch chemische Umwandlungen oder Partialsynthesen abgesichert.

Die isolierten Alkaloide lassen sich aufgrund ihres elektronenspektroskopischen Verhaltens in drei Gruppen unterteilen: Die Alkaloide **1–7** (Tab. I), die auch mengenmäßig den ganz überwiegenden Anteil ausmachen, sind anhand der UV-Spektren als Indole erkennbar und weisen eine massenspektrometrische Fragmentierung auf, wie sie für Alkaloide vom Ibogamin-Typ charakteristisch ist [2–4]. Die Lage der Schlüsselfragmente gestattet weitgehende Strukturaussagen, insbesondere auch über die Art und Position der im Ibogamin-Ringsystem jeweils vorhandenen Substituenten. Durch die Analyse der Protonenresonanzspektren wurden die Strukturaussagen verfeinert: ^1H-NMR-spektroskopische Informationen waren speziell von Wichtigkeit für die



Tab. I. Strukturen und Mengenanteile der Alkaloide **1–9**. [Die Mengenangaben beziehen sich auf das Rohbasengemisch (= 100%) und sind das Ergebnis grober Schätzungen aus der DC-Kontrolle der chromatographischen Fraktionen.]

Alkaloid		R¹	R²	R³	R⁴	Anteil [%]
Coronaridin	(**1**)	H	CO_2CH_3	H_2	H	10,7
Voacangin	(**2**)	OCH_3	CO_2CH_3	H_2	H	4,0
Ibogamin	(**3**)	H	H	H_2	H	2,3
Ibogain	(**4**)	OCH_3	H	H_2	H	0,03
(20R)-20-Hydroxy-ibogamin	(**5**)	H	H	H_2	OH	1,7
Heyneanin [= (20S)]	(**6**)	H	CO_2CH_3	H_2	OH	0,3
Epiheyneanin [= (20R)]	(**7**)	H	CO_2CH_3	H_2	OH	0,07
Coronaridin-lactam	(**8**)	H	CO_2CH_3	O	H	0,7
Voacangin-lactam	(**9**)	OCH_3	CO_2CH_3	O	H	0,03

Festlegung der Konfiguration am hydroxylierten C-20, die sich aus der Resonanzlage des Protons und der Methylgruppe an diesem C-Atom eindeutig ableiten läßt [5, 6].

Bei den Verbindungen **8** und **9** (Tab. I), die sich hinsichtlich der massenspektrometrischen Fragmentierung deutlich von den Alkaloiden **1–7** unter-

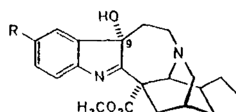
* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Achenbach.

0340-5087/80/0200-0219/$ 01.00/0

scheiden, treten im Carbonylbereich der IR-Spektren Banden bei 1725 und 1660 cm^{-1} auf, die einer Ester- und einer Amid-Gruppierung zugeordnet werden können. Die 19-Oxo-Strukturen, wie sie in **8** und **9** vorliegen, wurden wesentlich aus den Massenspektren abgeleitet [7] und durch Partialsynthese aus **1** bzw. **2** bestätigt [8].

Die Formeln **1–9** geben die absoluten Konfigurationen der isolierten Alkaloide wieder; denn die $[\alpha]_D$-Werte – und für **5** auch die CD-Kurve – stimmen mit den Literaturangaben der in ihrer absoluten Konfiguration geklärten Alkaloide voll überein [9–11].

Die UV- und Massenspektren von zwei weiteren Nebenalkaloiden wiesen auf Indolenine hin [12] und führten zu den Strukturvorschlägen **10** und **11** (Tab. II).



Tab. II. Strukturen und Mengenanteile der Alkaloide **10** und **11** (Mengenangaben bezogen auf Rohbasengemisch = 100%).

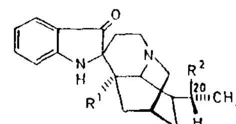
Alkaloid		R	Anteil [%]
Hydroxyindolenincoronaridin	(**10**)	H	0,5
Hydroxyindoleninvoacangin	(**11**)	OCH_3	0,1

Die Richtigkeit dieser Ableitungen wurde durch Identitätsvergleich mit partialsynthetisch aus **1** bzw. **2** hergestellten Substanzen überprüft und voll bestätigt.

Die in Formeln **10** und **11** dargestellte absolute Konfiguration basiert auf der Partialsynthese und auf CD-Messungen an den isolierten Alkaloiden, die eine eindeutige Festlegung der absoluten Konfiguration an C-9 gestatten [13].

Die Strukturverwandtschaft der drei Nebenalkaloide **12–14** (Tab. III) war ebenfalls aus den Elektronenspektren erkennbar; der Chromophor läßt sich mit einem Pseudoindoxyl-System erklären [14]. Die Strukturdetails konnten aus den Massenspektren anhand der Lage der wesentlichen Schlüsselfragmente entnommen werden [7, 12]. **12** wurde darüberhinaus durch basenkatalysierte Umlagerung aus **10** hergestellt [12, 15].

Während recht häufig Indolalkaloide mit ganz verschiedenen Ringsystemen nebeneinander in



Tab. III. Strukturen und Mengenanteile der Alkaloide **12–14** (Mengenangaben bezogen auf Rohbasengemisch = 100%).

Alkaloid		R^1	R^2	Anteil [%]
Coronaridinpseudoindoxyl	(**12**)	CO_2CH_3	H	0,1
Ibogaminpseudoindoxyl	(**13**)	H	H	0,15
(20R)-20-Hydroxyibogaminpseudoindoxyl	(**14**)	H	OH	0,07

Tabernaemontana-Arten nachgewiesen wurden [9], kommen in *T. quadrangularis* ausschließlich Alkaloide vom Ibogamin-Typ vor. Ähnliche Befunde sind für einige weitere *Tabernaemontana*-Arten [9] beschrieben worden und lassen auf eine mögliche chemotaxonomische Verwandtschaft schließen.

Bemerkenswert ist die Isolierung von (20R)-20-Hydroxyibogamin (**5**) als natürliches Alkaloid; diese Verbindung war bisher nur als synthetisches Abbauprodukt von Epiheyneanin (**7**) bekannt [6].

Hinsichtlich der isolierten Basen **10–14** muß die Frage offen bleiben, ob in diesen Fällen genuine Alkaloide vorliegen oder aber (partiell?) Artefakte, die erst im Zuge der Trennung und Aufarbeitung des Pflanzenmaterials entstanden sind [12, 16].

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler-Heiztischmikroskop (Fa. Reichert), unkorrigiert. – IR-Spektren (KBr, falls nicht anders vermerkt): Spektrometer 457 (Fa. Perkin-Elmer). – Elektronen-Spektren (Methanol p.a.): Spektralphotometer DMR 21 (Fa. Zeiss). – $[\alpha]_D^{20}$-Werte ($CHCl_3$): Automatisches Polarimeter 141 (Fa. Perkin-Elmer), Schichtdicke 10 cm.

CD-Messungen (Methanol p.a.): Cary 60 (Fa. Varian), Schichtdicke 1 cm. – ^1H-NMR-Spektren: Falls nicht anders vermerkt, 90 bzw. 180 MHz, Geräte WH 90 bzw. HX 180 R (beide Fa. Bruker); Lösungsmittel Deuteriochloroform; innerer Standard Tetramethylsilan. – Massenspektren: Massenspektrometer Typ SM 1 B (Fa. Varian-MAT), Auflösung von $M/\Delta M = 1000$; Ionenquelle EH 1; Ionisierungsenergie 70 eV; Temperatur der Ionenquelle 180 °C; Einlaßsystem Schubstange; Probentemp. 50–200 °C. Angegeben sind die Daten im allgemeinen für $m/e > 100$ und für relat. Intensitäten > 5%. Hochaufgelöste Daten: SM 1 B, „Peak-matching"-Methode, Auflösung $M/\Delta M = 14000$ (10% Tal). –

Gaschromatographie (GC): Gaschromatograph 5750 (Fa. Hewlett-Packard); Glassäule 2 m, 1/8″ (innerer Durchmesser), gepackt mit 2% SE 30 auf Chromosorb W (AW-DMCS, 60/80 mesh); Detektor WLD; Trägergas He (*ca.* 100 ml/min); Temperaturen: Einspritzblock 240 °C; Detektor 300 °C; Temperaturprogramm: Start bei 200 °C mit 10 °C/min. – Dünnschichtchromatographie (DC): Kieselgel H (Fa. Merck), Schichtdicke 0,25 mm; nach Lufttrocknung erfolgte die Aktivierung bei 105 °C (30 min); Detektion: Ioddampf; Cer(IV)-ammoniumsulfat (1%) in 85-proz. Phosphorsäure (Reagens Nr. 39 nach Stahl [17]); Fluoreszenzindikator F_{254} (Fa. Merck), UV-Licht (366 nm). – Präparative DC: Kieselgel P (Fa. Merck), Schichtdicke 0,5 mm; oder Aluminiumoxid, basisch, Typ T (Fa. Merck), Schichtdicke 0,25 mm; jeweils unter Zusatz von Fluoreszenzindikator F_{254}; vor der Aktivierung wurden die Platten in Methanol und Chloroform/Methanol (9:1) gewaschen. Standardlaufmittelsysteme für die DC und Säulenchromatographie: Lm 1: Chloroform/Methanol (9:1); Lm 2: Chloroform/Methanol (98:2); Lm 3: Benzol/Essigester (6:4).

Aufarbeitung des Pflanzenmaterials – Isolierung der Rohbasen

300 g luftgetrocknete Wurzeln von *Tabernaemontana quadrangularis* (gesammelt in Peru) wurden gemahlen und mit 3 l Methanol im Soxhletextraktor erschöpfend extrahiert. Zur Gewinnung der Rohbasen engte man den Methanolextrakt i. Vak. auf *ca.* 150 ml ein und versetzte mit 250 ml 10-proz. Essigsäure. Die Suspension wurde zunächst viermal mit je 60 ml Hexan, dann viermal mit je 60 ml Benzol gewaschen. Die wäßrige Essigsäurelösung stellte man mit konz. Ammoniak auf pH 10,5 ein und extrahierte sechsmal mit je 50 ml Chloroform. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden gewaschen, getrocknet und i. Vak. bei einer Badtemperatur unter 50 °C eingeengt. Man erhielt als Rückstand 3,0 g Rohbasengemisch als festen Schaum.

Chromatographische Vortrennung des Rohbasengemisches

Das Rohbasengemisch haben wir chromatographisch folgendermaßen aufgetrennt:

Die erste Trennoperation erfolgte in zwei Portionen à 1,5 g Rohbasengemisch an jeweils 80 g Sephadex LH-20 (Säulen-⌀ 3 cm) mit Chloroform/Methanol (3:7); beim Erscheinen der gefärbten Zone am Säulenausgang wurden 35 Fraktionen A à 11 ml aufgefangen und nach DC-Kontrolle entsprechend vereinigt. Man erhielt nach Einengen:

Aus	A 1 – A 9:	750 mg Sammelfraktion A^1
	A 10 – A 13:	890 mg Sammelfraktion A^2
	A 14 – A 17:	860 mg Sammelfraktion A^3
	A 18:	40 mg A^4
	A 19 – A 35:	170 mg Sammelfraktion A^5

A^1 enthielt hauptsächlich stark dunkel gefärbte, A^5 schwach gefärbte, recht polare Bestandteile; diese Fraktionen wurden daher nicht weiter untersucht.

Auftrennung der Sammelfraktion A^2

890 mg A^2 wurden in zwei Portionen an jeweils 20 g Merckogel OR–PVA 2000 (Säulen-⌀ 1,5 cm) mit Chloroform/Methanol (3:7) in 40 Fraktionen B à 1,5 ml zerlegt und nach DC-Kontrolle entsprechend vereinigt. Man erhielt nach Einengen aus Fraktionen

B 1 – B 10:	50 mg B^1
B 11 – B 27:	720 mg B^2
B 28 – B 40:	100 mg B^3

a) Fraktion B^1

B^1 wurde an 10 g Aluminiumoxid (basisch, Akt. II–III) (Fa. Woelm); Säulen-⌀ 1 cm) mit 200 ml Chloroform und dann mit 50 ml Chloroform/Methanol 95:5 in 60 Fraktionen C à 4 ml zerlegt. Man erhielt: Aus Fraktionen

C 1 – C 20:	4 mg C^1
C 21 – C 45:	5 mg C^2
C 46 – C 60:	20 mg C^3

C^3 war ein sehr kompliziert zusammengesetztes Gemisch, das nicht weiter untersucht wurde.

Ibogaminpseudoindoxyl (**13**)

Aus dem Eindampfrückstand von Fraktion C^1 kristallisierten mit Methanol 2 mg intensiv gelb gefärbte Nadeln vom Schmp. 137/138 °C (Lit. [16] 141 °C). – DC (Lm 1): R_f 0,10, Ce^{IV}: rot, $[\alpha]_D^{20} = -62°$ (0,2-proz.).

MS: m/e (%) = 296(100, M⁺), 295(9), 281(11), 279(6), 268(5), 267(7), 239(5), 173(5), 172(5), 163(5), 159(5), 158(4), 151(12), 150(21), 148(5), 138(15), 137(6), 136(6), 124(7), 122(12), 109(6), 108(6). – Hochaufgelöste MS-Daten: m/e = 296,1895, $C_{19}H_{24}N_2O$ (M^+). – UV: λ_{max} (log ε) = 400 (3,60), 255 sh (3,82), 250 (3,60), 228 nm (4,28). – IR: 1685 cm^{-1} (C=O). – ^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7,68–7,32 (2 H, m), 6,92–6,70 (2 H, m), 4,62 (1 H, s breit), 3,88–3,35 (3 H, m), 3,23–2,60 (3 H, m), 2,35–1,15 (*ca.* 10 H, m), 0,97 (3 H, t, J = 7 Hz).

(20 R)-20-Hydroxyibogaminpseudoindoxyl (**14**)

Die eingeengte Fraktion C^2 wurde durch präparative DC auf Aluminiumoxid-Platten mit Lm 1 getrennt. Aus der Zone mit R_f 0,31–0,37 erhielt man 1 mg eines gelben Öls. – DC (Lm 1) R_f 0,05, Ce^{IV}: rot, $[\alpha]_D^{20} = -16°$ (0,1-proz.). – MS: m/e (%) = 312 (83, M⁺), 311 (28), 298 (25), 297 (53), 296 (40), 295 (28), 294 (15), 269 (20), 268 (65), 267 (45), 173 (15), 172 (17), 167 (17), 166 (25), 159 (17), 158 (17), 156 (15), 154 (17), 149 (17), 148 (15), 146 (15), 144 (15), 138 (20), 137 (15), 136 (20), 135 (17), 130 (17), 128 (15), 124 (15), 123 (25), 122 (100). – Hochaufgelöste MS-Daten: m/e =

312,1842, $C_{19}H_{24}N_2O_2$ (M^+). – UV: λ_{max}(log ε) = 402 (3,58), 256 sh (3,82), 251 (3,59), 228 nm (4,30). – IR: 1685 cm^{-1} (C=O). – ^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7,68–7,25 (2H, m), 6,92–6,81 (2H, m), 4,75 (1H, s breit), 3,95 (1H, qd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 2 Hz), 4,30 (1H, s breit), 3,40–3,56 (6H, m), 2,40–1,45 (8H, m), 1,35 (3H, d, J = 7 Hz).

b) Fraktion B^2

B^2 wurde an 60 g Kieselgel 40 (Fa. Merck; Säulen-⌀ 3 cm) mit 200 ml Chloroform, 600 ml Lm 2, 600 ml Chloroform/Methanol (95:5) und 600 ml Lm 1 in 100 Fraktionen D à 20 ml aufgetrennt. Man erhielt: Aus den Fraktionen

D5 – D20:	290 mg D^1
D21 – D30:	270 mg D^2
D31 – D45:	50 mg D^3
D46 – D80:	56 mg D^4
D81 – D100:	49 mg D^5

Fraktion D^1 bestand ausschließlich aus α-Amyrin, dessen Identität durch Vergleich mit authentischem Material (Fa. EGA) sichergestellt wurde.

Fraktion D^2 haben wir an 20 g Kieselgel 40 (Säulen-⌀ 1,8 cm) mit 100 ml Lm 3 und 80 ml Lm 1 rechromatographiert und dabei in 60 Fraktionen E à 3 ml aufgetrennt:

E1 – E30:	160 mg E^1
E31 – E50:	88 mg E^2
E51 – E60:	3 mg E^3

160 mg E^1 wurde durch präparative DC (Kieselgel, Lm 3) in fünf Zonen separiert, deren massenspektrometrische Analyse zeigte, daß die Hauptzone II (R_f 0,31–0,50) zwei Substanzen enthielt, während die anderen Zonen aus komplizierten Gemischen bestanden; letztere wurden daher nicht weiter untersucht. Methanolextraktion der Zone II ergab 40 mg der Fraktion E^1-II.

Hydroxyindoleninvoacangin (**11**) [12]

Präparative DC von 40 mg E^1-II auf Kieselgel mit Lm 3 führte nach Dreifachentwicklung zur Auftrennung in die Zonen E^1-II/I mit R_f 0,45–0,51 und E^1-II/II mit R_f 0,51–0,57. Bei der Extraktion von E^1-II/I mit Methanol fielen *ca.* 1 mg **11** als farbloses Öl an. DC (Lm 1): R_f 0,65, Ce^{IV}: im UV (254 nm) blauweiße Fluoreszenz, $[\alpha]_D^{20}$ = —18° (0,1-proz.).

MS: m/e(%) = 384 (100, M^+), 383 (6), 369 (19), 368 (17), 367 (65), 366 (5), 355 (10), 326 (3), 325 (10), 260 (10), 258 (4), 218 (9), 204 (4), 202 (4), 201 (4), 190 (7), 183 (5), 176 (9), 162 (9), 160 (5), 138 (4), 137 (4), 136 (6), 135 (5), 129 (7), 127 (6), 126 (4), 125 (5), 124 (4), 123 (5), 122 (8), 121 (6). – Hochaufgelöste MS-Daten: m/e = 384,2055, $C_{22}H_{28}N_2O_4$ (M^+). – UV: λ_{max}(log ε) = 314 sh (3,48), 293 (3,92), 285 (3,95), 271 (3,79), 225 nm (4,45). – CD: $\lambda(\Delta\varepsilon)$ 293 (—11,63), 260 nm (30,38) (c = 0,018 mg/ml). – IR: 1730 cm^{-1} (C=O).

Hydroxyindolenincoronaridin (**10**)

Bei der Extraktion der Zone E^1-II/II mit Metha[illegible]nol erhielt man 8 mg **10** als farbloses Öl. DC (Lm [illegible]) R_f 0,69, Ce^{IV}: im UV (254) blauweiße Fluoresz[illegible] $[\alpha]_D^{20}$ = —8° (0,2-proz.) (Lit. [18] $[\alpha]_{578}^{22}$ = —[illegible] Ethanol).

MS: m/e(%) = 354 (100, M^+), 353 (7), 339 ([illegible]), 338 (19), 337 (67), 325 (9), 295 (9), 230 (7), 218 ([illegible]), 208 (5), 188 (10), 161 (14), 160 (8), 157 (5), 152 ([illegible]), 140 (7), 138 (5), 137 (5), 136 (7), 135 (5), 125 ([illegible]), 124 (6), 123 (5), 122 (10). – Hochaufgelöste MS-Daten: m/e = 354,1937, $C_{21}H_{26}N_2O_3$ (M^+). – UV: λ_{max}(log ε) = 292 sh (3,61), 259 (3,73), 225 [illegible] (4,28). – CD: $\lambda(\Delta\varepsilon)$ 293 (—7,84), 257 nm (22,[illegible]) (c = 0,013 mg/ml). – IR: 1725 cm^{-1} (C=O). – ^{1}H-NMR (180 MHz): δ 7,45 (1H, d, J = 8 H[illegible]), 7,38–7,15 (3H, m), 3,78 (1H, s), 3,70 (3H, [illegible]), 3,65–3,34 (*ca.* 2H, m), 3,09–2,90 (1H, m), 2,9–[illegible] (*ca.* 3H, m), 2,7–2,4 (1H, m), 2,2–1,7 (*ca.* 3H, [illegible]), 1,6 (H_2O), 1,5–1,0 (*ca.* 2H, m), 0,88 (3H, t, J = 7 Hz).

88 mg E^2 wurden durch präparative DC auf Kieselgel mit Chloroform/Methanol (95:5) (Zwei[illegible]fachentwicklung) in die Zonen E^2-I – E^2-IV getrennt. Nach Methanolextraktion fielen an:

Zone	R_f 0,10–0,29:	5 mg E^2-I
	R_f 0,30–0,49:	19 mg E^2-II
	R_f 0,50–0,79:	24 mg E^2-III
	R_f 0,80–0,90:	36 mg E^2-IV

Gaschromatographische Analyse von E^2-I zeigte das Vorliegen eines Gemisches aus *ca.* 70% Coronaridin (**1**) und *ca.* 30% Voacangin (**2**) (s.u.).

Coronaridinlactam (**8**)

Aus E^2-II wurde durch erneute präparative DC auf Kieselgel mit Lm 3 (Fünffachentwicklung) neben Zone E^2-II/I mit R_f 0,33–0,39 die Hauptzone E^2-II/II mit R_f 0,43–0,49 abgetrennt, deren Extraktion 8 mg **8** als farbloses Öl lieferte. DC (Lm 1): R_f 0,55, Ce^{IV}: blau-grau, $[\alpha]_D^{20}$ = —65° (0,8-proz.) (Lit. [19] $[\alpha]_D^{22}$ = —67°). – Hochaufgelöste MS-Daten: m/e = 352,1794 $C_{21}H_{24}N_2O_3$ (M^+). – Identisch mit partialsynthetisch hergestelltem Coronaridinlactam [8].

Voacanginlactam (**9**)

Extraktion der Zone E^2-II/I mit Methanol lieferte *ca.* 1,5 mg **9** als farbloses Öl. DC (Lm 1): R_f 0,[illegible], Ce^{IV}: blau-grau, $[\alpha]_D^{20}$ = —52° (0,05-proz.) (Lit. [[illegible]] $[\alpha]_D$ = —56 ± 5°, 0,093-proz.).

MS: m/e(%) = 382 (100, M^+), 381 (7), 323 (7), 259 (15), 258 (19), 253 (5), 246 (8), 245 (7), 244 (7), 228 (6), 227 (22), 226 (5), 214 (5), 213 (5), 199 ([illegible]), 198 (5), 197 (5), 184 (10), 172 (5), 171 (8), 147 ([illegible]), 138 (5), 125 (6), 124 (19). – Hochaufgelöste MS-Daten: m/e = 382,1897, $C_{22}H_{26}N_2O_4$ (M^+). – UV: λ_{max}(log ε) = 298 (3,92), 286 (3,96), 225 nm (4,46). –

IR ($CHCl_3$): 3450 (NH), 1725 (C=O), 1660 cm^{-1} (C=O).

Fraktion E²-III wurde durch präparative DC auf Kieselgel mit Lm 2 in die Zonen E²-III/II (R_f 0,76 bis 0,80) und E²-III/I (R_f 0,68–0,72) aufgetrennt.

Heyneanin (6)

Elution der Zone E²-III/II mit Methanol lieferte 10 mg 6, das aus Methanol in Nadeln vom Schmp. 158–161 °C kristallisierte (Lit. [20] 160–162 °C).

DC (Lm 1): R_f 0,77, Ce^{IV}: blau-grau, $[\alpha]_D^{20}$ = —18° (0,5-proz.) (Lit. [21] $[\alpha]_D^{30}$ = —19°). – MS: m/e(%) = 354 (100, M$^+$), 353 (14), 352 (6), 340 (12), 339 (50), 338 (7), 337 (23), 336 (46), 335 (6), 311 (5), 310 (14), 309 (15), 295 (6), 277 (5), 253 (7), 249 (6), 228 (9), 227 (7), 224 (11), 215 (9), 214 (27), 209 (5), 208 (6), 207 (5), 206 (6), 196 (5), 195 (7), 194 (6), 182 (6), 181 (5), 180 (7), 169 (5), 168 (8), 167 (8), 166 (5), 165 (6), 155 (6), 154 (11), 153 (5), 152 (20), 151 (8), 144 (6), 143 (6), 140 (18), 138 (8), 131 (6), 130 (11), 122 (9), 121 (6). – Hochaufgelöste MS-Daten: m/e = 354,1939, $C_{21}H_{26}N_2O_3$ (M$^+$). – UV: λ_{max}(log ε) = 292 (3,85), 286 (3,91), 225 nm (4,50). – IR: 3250 (NH, OH), 1725 cm^{-1} (C=O). – ^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7,78 (1H, s breit), 7,56–7,38 (1H, m), 7,23–6,96 (3H, m), 6,36 (1H, s breit), 4,17 (1H, qd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 2 Hz), 3,88 (1H, s), 3,75 (3H, s), 3,6–2,5 (*ca.* 8H, m), 2,08–1,55 (4H, m), 1,13 (3H, d, J = 7 Hz).

Epiheyneanin (7)

Elution der Zone E²-III/I lieferte 2 mg 7 als farbloses Öl. DC (Lm 2): R_f 0,71, Ce^{IV}: blau-grau, $[\alpha]_D^{20}$ = —42° (0,2-proz.) (Lit. [6, 22] $[\alpha]_D$ = —43°, —46°). – MS: Wie MS von 6. – Hochaufgelöste MS-Daten: m/e = 354,1949, $C_{21}H_{26}N_2O_3$ (M$^+$).

UV: Wie UV von 6. – IR: 3250 (NH, OH), 1725 cm^{-1} (C=O).

^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7,82 (1H, s breit), 7,48–7,25 (1H, m), 7,30–7,05 (3H, m), 4,08 (1H, s), 3,85 (1H, qd, J_1 = 6 Hz, J_2 = 2 Hz), 3,70 (3H, s), 3,5–2,4 (*ca.* 9H, m), 2,05–1,75 (*ca.* 4H, m), 1,26 (3H, d, J = 6 Hz).

Fraktion D³ wurde durch präparative DC auf Kieselgel mit Lm 2 in 8 Zonen getrennt. Aus Zone D³-VI (R_f 0,77–0,83) wurden 10 mg 2 isoliert, aus Zone D³-VII (R_f 0,57–0,63) fielen 6 mg eines Gemisches von 6 und 7 an. Die anderen Zonen enthielten noch komplizierte Gemische, die nicht weiter untersucht wurden.

Fraktion D⁴ haben wir an 10 g Kieselgel 40 (Säulen-⌀ 1 cm) mit 100 ml Chloroform/Methanol 95:5 in 20 Fraktionen F à 4 ml separiert. Es fielen an: Aus Fraktionen

F1 – F5: 3 mg F¹
F6 – F10: 12 mg F²
F11 – F20: 10 mg F³

Coronaridinpseudoindoxyl (12) [22]

F² haben wir durch präparative DC auf Kieselgelplatten (Lm 1) gereinigt und erhielten um R_f 0,45 eine Zone, deren Extraktion 3 mg 12 als gelbes Öl lieferte. DC (Lm 3): R_f 0,05, Ce^{IV}: rot, $[\alpha]_D^{20}$ = —163° (0,1-proz.). – MS: m/e(%) = 354 (100, M$^+$), 353 (9), 339 (11), 326 (8), 325 (8), 297 (6), 296 (17), 295 (27), 217 (9), 210 (8), 209 (9), 151 (8), 150 (8), 149 (6), 138 (22), 137 (6), 136 (8), 124 (6), 122 (19), 110 (9), 109 (25), 108 (9). – Hochaufgelöste MS-Daten: m/e = 354, 1948, $C_{21}H_{26}N_2O_3$ (M$^+$). – UV: λ_{max} = 402, 254 sh, 250, 225. – IR: 1725 (C=O), 1690 cm^{-1} (C=O). – ^{1}H-NMR (90 MHz): δ = 7,61–6,65 (4H, m), 4,53 (1H, s breit), 3,95–2,5 (*ca.* 8H, m), 3,29 (3H, s), 2,3–1,05 (*ca.* 7H, m), 0,94 (3H, t, J = 7 Hz).

Identisch mit partialsynthetisch aus 1 hergestelltem Coronaridinpseudoindoxyl (s.u.).

Auftrennung der Sammelfraktion A³

860 mg A³ wurden an 60 g Kieselgel 40 (Säulen-⌀ 2,5 cm) mit 200 ml Chloroform, 400 ml Chloroform/Methanol (95:5) und 400 ml Lm 1 chromatographiert. Mit dem Auffangen von 100 Fraktionen G à 14 ml begann man kurz bevor die erste Bande am Säulenausgang erschien. Es wurden vereinigt und eingeengt:

G1 – G8: 80 mg G¹
G9 – G14: 390 mg G²
G15 – G36: 93 mg G³
G37 – G42: 31 mg G⁴
G43 – G62: 88 mg G⁵
G63 – G83: 85 mg G⁶
G84 – G100: 71 mg G⁷

Coronaridin (1)

Fraktion G¹ war einheitlich und bestand aus 1. DC (Lm 3): R_f 0,8, Ce^{IV}: blau-grau, $[\alpha]_D^{20}$ = —55° (0,5-proz.). GC: T_d 240 °C. – MS: m/e(%) = 338 (100, M$^+$), 337 (11), 324 (5), 323 (20), 309 (4), 279 (4), 253 (7), 214 (14), 208 (8), 195 (5), 180 (4), 169 (11), 168 (7), 167 (7), 154 (8), 148 (5), 139 (4), 137 (7), 136 (37), 135 (11), 130 (8), 124 (20), 123 (4), 122 (13). – Hochaufgelöste MS-Daten: m/e = 338,1999, $C_{21}H_{26}N_2O_2$ (M$^+$). – UV: λ_{max}(log ε) = 293 (3,89), 285 (3,90), 228 nm (4,52). – IR: 3450 (NH), 1725 cm^{-1} (C=O). – ^{1}H-NMR (180 MHz): Übereinstimmend mit Lit. [1].

1 bildet mit methanolischer Salzsäure ein kristallines Hydrochlorid vom Schmp. 200–205 °C (Zers.) [Lit. [13] ≈204 °C (Zers.); Lit. [23] 235 °C (Zers.)].

Coronaridin (1) *und Voacangin* (2)

Wie die DC- und gaschromatographische Analyse zeigte, bestanden die Fraktionen G² und G³ aus *ca.* 80% 1 (T_d 240 °C) und *ca.* 20% 2 (T_d 250°).

Voacangin (2)

Zur eindeutigen Charakterisierung haben wir *ca.* 20 mg der Fraktion G² durch Mehrfachinjektion gaschromatographisch getrennt und die Substanz mit T_D 250 °C in einer Kühlfalle kondensiert; wir erhielten *ca.* 4 mg 2 als farbloses Öl, das langsam kristallisierte, Schmp. 135–136 °C (Lit.[24] 137 bis 138 °C). DC (Lm 3): R_f 0,80, Ce^{IV}: blau-grau, $[\alpha]_D^{20} = -35°$ (0,4-proz.) (Lit. [24] $[\alpha]_D^{25} = -28°$). – MS: m/e(%) = 368 (100, M+), 367 (10), 353 (13), 340 (5), 339 (5), 309 (5), 283 (9), 245 (5), 244 (10), 208 (5), 184,5 (5), 184 (18), 160 (10), 148 (5), 137 (5), 136 (31), 135 (13), 124 (13), 122 (12). – Hochaufgelöste MS-Daten: m/e = 368,2091, $C_{22}H_{28}N_2O_3$ (M+). – UV: λ_{max}(log ε) = 299 (3,92), 286 (3,95), 226 nm (4,41). – IR: 3450 (NH), 1725 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (WH 270, Fa. Bruker): δ = 7,71 (1H, s breit), 7,14 (1H, d, J = 8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 2 Hz), 6,81 (1H, dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 2 Hz), 3,85 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,7–2,9 (*ca.* 6H, m), 2,80 (1H, m), 2,58 (1H, m), 2,0–1,25 (*ca.* 7H, m), 0,92 (3H, t, J = 7 Hz).

Die *Fraktion G⁵* haben wir an 20 g Merckogel OR-PVA 2000 (Säulen-⌀ 1,5 cm) mit Chloroform/Methanol (3:7) zerlegt in 40 Fraktionen H à 2,5 ml. Es wurden vereinigt und eingeengt:

H1 – H10: 27 mg H¹
H11 – H16: 17 mg H²
H17 – H22: 36 mg H³
H23 – H40: 5 mg H⁴

Ibogamin (3)

Aus Fraktion H³ kristallisierten mit Methanol 5 mg farblose Kristalle vom Schmp. 161–162 °C (Lit. [16] 162–163 °C). DC (Lm 1): R_f 0,40. Die Substanz war in jeder Beziehung mit Ibogamin (s.u.) identisch.

Ibogain (4)

Bei der präp. DC von Fraktion H³ auf Kieselgel unter Verwendung von Lm 2 erhielten wir aus der Zone R_f 0,23–0,27 4 als farbloses Öl. DC (Lm 1): R_f 0,38, Ce^{IV}: blaugrau, $[\alpha]_D^{20} = -46°$ (0,1-proz.) (Lit. [9, 25] $[\alpha]_D = -48°$, Ethanol). – MS: m/e(%) = 310 (100, M+), 309 (15), 296 (4), 295 (12), 281 (4), 254 (4), 226 (5), 225 (24), 224 (5), 187 (4), 186 (7), 155,5 (5), 155 (18), 150 (4), 149 (18), 148 (6), 137 (5), 136 (43), 135 (31), 124 (5), 123 (5), 122 (15), 108 (4). – Hochaufgelöste MS-Daten: m/e = 310,2050, $C_{20}H_{26}N_2O$ (M+). – UV: λ_{max}(log ε) = 300 (3,92), 228 nm (4,40). – IR: 3450 cm⁻¹ (NH).

Das isolierte Alkaloid war in jeder Beziehung identisch mit Ibogain (Fa. Roth, D-7500 Karlsruhe).

(20R)-20-Hydroxyibogamin (5)

Die *Fraktion G⁶* haben wir an 20 g Merckogel OR-PVA 2000 (Säulen-⌀: 1,5 cm) mit Chloroform/Methanol (3:7) in 20 Fraktionen J à 6 ml zerlegt. Es wurden vereinigt und eingeengt:

J1 – J8: 14 mg J¹
J9 – J14: 56 mg J²
J15 – J20: 7 mg J³

Aus Fraktion J² kristallisierten mit wenig Methanol 40 mg 5 als farblose Nadeln vom Schmp. 172 bis 174 °C (für partialsynthetisches Material Lit. [6] 168–173 °C). DC (Lm 1): R_f 0,28, Ce^{IV}: blaugrau, $[\alpha]_D^{20} = -28°$ (1-proz.) (Lit. [6] $[\alpha]_D = -29$ °C). – MS: m/e(%) = 296 (100, M+), 295 (16), 282 (10), 281 (50), 280 (6), 279 (18), 278 (32), 252 (7), 251 (8), 195 (13), 168 (6), 167 (5), 165 (8), 164 (4), 156 (10), 152 (23), 151 (13), 144 (5), 140,5 (5), 140 (5), 138 (7), 130 (4), 122 (6), 108 (3). – Hochaufgelöste MS-Daten: m/e = 296,1895, $C_{19}H_{24}N_2O$ (M+). – UV: λ_{max}(log ε) = 291 (3,81), 283 (3,89), 276 sh (3,73), 227 nm (4,49). CD: λ(Δε) 275 (—0,58), 228 nm (3,31), (c = 0,092 mg/ml). – IR: 3400 (NH), 3200 cm⁻¹ (OH, breit). – ¹H-NMR (90 MHz): δ = 7,90 (1H, s breit), 7,52–6,98 (4H, m), 3,93 (1H, qd, J_1 = 7, J_2 = 2 Hz), 3,45–2,7 (*ca.* 8H, m), 2,25–1,55 (*ca.* 7H, m), 1,34 (3H, d, J = 7 Hz).

Fraktion A⁴ – Ibogamin (3)

Aus der methanolischen Lösung von A⁴ kristallisierten 30 mg 3 in farblosen Nadeln vom Schmp. 160–161 °C (Lit. [16] 162–163 °C). – DC (Lm 1): R_f 0,40, Ce^{IV}: blaugrau, $[\alpha]_D^{20} = -54°$ (0,2-proz.) (Lit. [24] $[\alpha]_D = -54°$, Ethanol.) – MS: m/e(%) = 280 (97, M+), 279 (16), 265 (26), 251 (10), 196 (10), 195 (42), 194 (13), 180 (10), 169 (10), 168 (13), 167 (10), 156 (23), 155 (10), 154 (10), 150 (10), 149 (39), 148 (13), 144 (10), 143 (10), 140 (20), 137 (13), 136 (100), 135 (68), 124 (16), 123 (10), 122 (36). – Hochaufgelöste MS-Daten: m/e = 280,1942, $C_{19}H_{24}N_2$ (M+). – UV: λ_{max}(log ε) = 292 (3,94), 285 (3,96), 225 nm (4,58). – IR: 3450 cm⁻¹ (NH). – ¹H-NMR (90 MHz): δ = 7,69 (1H, s breit), 7,66–7,15 (4H, m), 3,75–2,61 (8H, m), 2,39–1,25 (8H, m), 1,05 (3H, t, J = 7 Hz).

Konzentrationsangaben

Für die im allgemeinen Teil angegebenen Konzentrationen wurden die DC-Kontrollen der chromatographischen Trennoperationen wesentlich mit herangezogen; es handelt sich also um grobe Schätzungen.

Acetylierung von 5

20 mg 5 wurden unter Standardbedingungen [26] acetyliert und das Produkt über Merckogel OR-PVA 500 mit Chloroform/Methanol (3:7) gereinigt. Man erhielt *ca.* 1,5 mg Monoacetyl-5. DC (Lm 1): R_f 0,85. – MS: m/e(%) = 338 (38, M+), 280 (23), 279 (100), 278 (82), 277 (7), 170 (7), 168 (7), 144 (7), 143 (7), 139 (15), 135 (8), 134 (9), 122 (18). – Hochaufgelöste MS-Daten: m/e = 338,2001, $C_{21}H_{26}N_2O_2$ (M+). – UV: λ_{max} = 292, 283, 276 sh, 226 nm.

Acetylierung von **6**

1 mg **6** wurde unter Standardbedingungen [26] acetyliert und das Produkt über Merckogel OR-PVA 500 mit Chloroform/Methanol (3:7) gereinigt. Man erhielt *ca.* 1 mg Monoacetyl-**6**. DC (Lm 3): R_f 0,54. – MS: m/e (%) = 396 (40, M+), 339 (7), 338 (26), 337 (100), 336 (91), 335 (8), 297 (7), 249 (7), 214 (12), 194 (7), 182 (9), 180 (7), 170 (7), 168 (17), 167 (7), 157 (7), 156 (13), 154 (11), 144 (12), 143 (12), 140 (26), 138 (8), 130 (9), 122 (19). – Hochaufgelöste MS-Daten: m/e = 396,2055, $C_{23}H_{28}N_2O_4$ (M+). – UV: λ_{max} = 293, 287, 225 nm.

Reduktion von **8** *mit* $LiAlH_4$ *zu Coronaridinol*

2 mg **8** wurden in Ether mit $LiAlH_4$ reduziert, wie früher beschrieben [1]. Das Produkt war in allen Eigenschaften identisch mit dem Produkt der gleichen Reduktion aus **1**.

Reduktion von **10** *mit* $NaBH_4$ *zu Coronaridin* (**1**)

2 mg **10** wurden in 2 ml Methanol mit 20 mg $NaBH_4$ während 12 h bei Raumtemp. reduziert. Man säuerte mit 3 N HCl an, stellte mit Ammoniak alkalisch und extrahierte mit Chloroform. Der Rückstand des Chloroformextraktes war in jeder Beziehung mit **1** identisch.

10 *bzw.* **11** *durch Oxidation von* **1** *bzw.* **2**

Die Lösung von 3–5 mg **1** bzw. **2** in 3 ml Chloroform wurde bei Tageslicht eine Woche an der Luft stehen gelassen (verdunstetes Chloroform wurde täglich ersetzt). Reinigung erfolgte durch präp. DC mit Lm 1 und ergab *ca.* 1–1,5 mg der entsprechenden Hydroxyindolenine, die in allen Eigenschaften mit **10** bzw. **11** identisch waren.

Herstellung von **12** *aus* **10**

Die Lösung von 5 mg **10** in 2 ml Methanol wurde in Anlehnung an Lit. [15] mit 10 mg Natriummethylat 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach Einengen i. Vak. wurde die gelbe fluoreszierende Komponente durch präp. DC (Lm 1) abgetrennt. Man erhielt *ca.* 1 mg eines Produktes, das in allen Eigenschaften mit **12** identisch war.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für Sachbeihilfen.

[1] X. Mitteil.: H. Achenbach und B. Raffelsberger, Phytochemistry, im Druck.
[2] K. Biemann und M. Friedmann-Spiteller, J. Am. Chem. Soc. **83**, 4805 (1961).
[3] K. Biemann, Mass Spectrometry, S. 323, McGraw-Hill Book Company Inc., New York, San Francisco, Toronto, London 1962.
[4] M. Hesse, Indolalkaloide, in Fortschritte der Massenspektrometrie, Vol. 1 (Herausgeber: H. Budzikiewicz), Verlag Chemie, Weinheim 1974.
[5] J. M. Panas, B. Richard, C. Sigaut, M. M. Debray L. Le Men-Olivier und J. Le Men, Phytochemistry **13**, 1969 (1974).
[6] M. De Bellefon, M. M. Debray, L. Le Men-Olivier und J. Le Men, Phytochemistry **14**, 1649 (1975).
[7] D. W. Thomas, Thesis, MIT, Cambridge/Mass., USA 1966.
[8] M. F. Bartlett, D. F. Dickel und W. I. Taylor, J. Am. Chem. Soc. **80**, 126 (1958).
[9] M. Hesse, Indolalkaloide in Tabellen mit Ergänzungswerk, Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg–New York, 1964 bzw. 1968.
[10] K. Bláha, Z. Koblicová und J. Trojánek, Tetrahedron Lett. **1972**, 2763.
[11] K. Bláha, Z. Koblicová und J. Trojánek, Collect. Czech. Chem. Commun. **39**, 2258 (1974).
[12] D. W. Thomas und K. Biemann, Tetrahedron **24**, 4223 (1968).
[13] V. C. Agwada, Y. Morita, U. Renner, M. Hesse und H. Schmid, Helv. Chim. Acta **58**, 1001 (1975) und dort zitierte Literatur.
[14] A. W. Sangster und K. L. Stuart, Chem. Rev. **65**, 69 (1965).
[15] M. Goutarel, M.-M. Janot, F. Mathys und V. Prelog, Helv. Chim. Acta **39**, 742 (1956).
[16] D. F. Dickel, C. L. Holden, R. C. Maxfield, L. E. Paszek und W. I. Taylor, J. Am. Chem. Soc. **80**, 123 (1958).
[17] E. Stahl, Dünnschichtchromatographie, 2. Aufl., S. 820, Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg–New York 1967.
[18] B. C. Das, E. Fellion und M. Plat, C. R. Acad. Sci., Ser. C **264**, 1765 (1967).
[19] G. Delle Monache, I. L. D'Albuquerque, F. Delle Monache und G. B. Marini-Bettolo, Atti. Acad. Naz. Linzei, Cl. Sci. Fis. Mat. Natur. Rend. **52**, 375 (1972); C. A. **78**, 40468a (1973).
[20] T. R. Govindachari, B. S. Joshi, A. K. Saksona, S. S. Sathe und M. Viswanathan, Tetrahedron Lett. **1965**, 3873.
[21] S. M. Kupchan, J. M. Cassady und S. A. Telang, Tetrahedron Lett. **1966**, 1251.
[22] F. J. Abreu Matos, R. Braz F°., O. R. Gottlieb, F. W. L. Machado und M. I. L. M. Madruga, Phytochemistry **15**, 551 (1976).
[23] M. Gorman, N. Neuss, N. J. Cone und J. A. Deyrup, J. Am. Chem. Soc. **82**, 1142 (1960).
[24] F. Walls, O. Collera und A. Sandoval, Tetrahedron **2**, 173 (1958).
[25] J. Dybowski und E. Landrin, C. R. Acad. Sci. **133**, 748 (1901).
[26] H. Achenbach und B. Raffelsberger, Chem. Ber., im Druck.